Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. Dr. W. Neumann

Über Gewinnung und pharmakologische Wirkungen von Hornissen- und Wespengift

INAUGURAL-DISSERTATION

verfasst und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günther Abrahams

aus Hagen-Boele

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0164

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. Dr. W. Neumann

Über Gewinnung und pharmakologische Wirkungen von Hornissen- und Wespengift

INAUGURAL-DISSERTATION

verfasst und der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

JULIUS MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT WÜRZBURG

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Günther Abrahams

aus Hagen-Boele

Würzburg 1955

REFERENT: Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n

Tag der mündl. Prüfung:

11. Jan. 1955

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meiner lieben Frau
in Dankbarkeit
gewidmet.

Inhaltsübersicht

	Seite:
Einleitung	1
A. Allgemeines über Hornissen und Wespen	3
B. Eigene Versuche	4
1. Gewinnung von Hornissengift	4
2. Gewinnung von Wespengift	9
3. Versuche mit Hornissengift	13
a) Direkt-hämolytische Wirkung	13
b) Lokaler Reiz am Kaninchenauge	15
c) Herzwirksamkeit	16
d) Muskelwirksamkeit	19
e) Versuch des Kohlenhydratnachweises	2o
4. Versuche mit Wespengift	22
a) Direkt-hämolytische Wirkung	22
b) Lokaler Reiz am Kaninchenauge	24
c) Herzwirksamkeit	25
d) Muskelwirksamkeit	26
e) Versuch des Kohlenhydratnachweises	27
5. Vergleichende Untersuchungen mit Bienengift-präparaten	27
a) Schwellenkonzentrationen	28
b) Prüfung auf Tachyphylaxie	28
c) Beobachtete Effekte	3o
C. Besprechung	3o
D. Zusammenfassung	34
E. Literatur	

Seit Jahrzehnten sind die Gifte von Bienen und Wespen Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Während die Bienen, die praktisch seit Jahrtausenden schon als Haustiere gelten, zur Giftgewinnung leichter heranzuziehen waren, mangelte es bisher bei Versuchen mit Wespengift immer an der nötigen Anzahl Tiere, um eine genügende Menge des Giftes zu gewinnen und dieses exakt als Trockengift darzustellen.

So wurde bei Untersuchungen von PAUTZ, RIEMERS, SCHMITT, SATTES, WAGNER, PLEINES, KLEINER u.a. bei der Herstellung der Wespengiftverdünnungen eine Trockensubstanz von o,1 mg pro Stich, analog dem bei der Biene gefundenen Wert (FORSTER), zugrunde gelegt.
Das den Wespen (Vespa vulgaris und polistes) entzogene Gift nahmen die Voruntersucher gleich in einigen ccm Tyrode- oder RINGER-Lösung auf und stellten daraus weitere Verdünnungen her. Diese Methode hat naturgemäss den Nachteil, dass infolge der verschiedenen Grösse des Gifttröpfchens nicht immer gleiche Konzentrationen erreicht werden.

PAUTZ stellte fest, dass Wespengift am Laewen-Trendelenburg-schen Froschpräparat eine Gefässkontraktur bewirkt, die jedoch nicht so stark ist wie bei Bienengiftapplikation.
Das spontan schlagende und das elektrisch gereizte Froschherz wird nach RIEMERS von Wespengift ebenso wie von Bienengift bis zu Verdünnungen von $1o^{-6}$ beeinflusst. Die am isolierten Herzen negativ inotrope und chronotrope Wirkungskomponente des Wespengiftes war hitzestabil.

SCHMITT untersuchte am isolierten Meerschweinchendünndarm die peristaltikerregende Wirkung des Wespengiftes und fand, dass die wirksame Komponente aktiver als Bienengift, jedoch nicht mit Histamin identisch ist.
Wie im Bienengift konnte auch im Wespengift ein dehydrasenhemmender Faktor nachgewiesen werden (SATTES), der noch in millionenfachen Verdünnungen wirksam und gegen Hitze, Säure und Laugen weitgehend stabil ist.

WAGNER und PLEINES untersuchten die hämolysierenden Komponenten des Wespengiftes; nach WAGNER ist die direkte hämolytische Wirkung erheblich schwächer als die von Bienengift. Die Lecithinase des Wespengiftes untersuchten beide Autoren. PLEINES fand, dass die Fähigkeit des Giftes, aus Eigelb-Lecithin Lysocithin zu bilden, zeit- und temperaturabhängig ist. KLEINER bestätigte die Befunde von WAGNER und PLEINES durch fotoelektrische Messungen und kommt zu dem Ergebnis, dass die Lecithinase-Aktivität der des Bienengiftes gleichkommt.
Erst in jüngster Zeit berichteten SCHACHTER und THAIN von einer anderen Art, Wespengift (Wasp powder) als Substanz zu gewinnen. Sie entfernten bei einer grossen Anzahl von Wespen (Vespa vulgaris), die vorher auf -1o° C. abgekühlt und wieder aufgetaut waren, den gesamten Stechapparat. Die extrahierten Stechorgane wurden über Phosphorpentoxyd getrocknet, zerrieben und als feines Pulver bei -1o° C. aufbewahrt. Bei dieser Art der Lagerung trat kein Verlust an Aktivität während mehrerer Monate ein. Dieses Material liess sich aber in einer Kochsalzlösung nur zu 3o% lösen. In dem Extrakt fanden die genannten Autoren neben Histamin und 5-Hydroxytryptamin noch eine polypeptidartige Komponente, welche bei Katze und Kaninchen den Blutdruck senkt und den Meerschweinchen- und Kaninchendarm kontrahiert. Sie bezeichneten sie als Kinin, da sie sich mit keinem der bisher bekannten polypeptidartigen, biologisch aktiven Körper vergleichen liess. Der Stoff ist in mancher Beziehung der Substanz P (EULER, GADDUM, PERNOW) und dem Bradykinin (ROCHA E SILVA, BERALDO und ROSENFELD) bzw. Kallidin (WERLE) ähnlich. All dies sind Eiweisskörper (slow reacting substances), die den isolierten Darm langsam kontrahieren.

Über pharmakologische Wirkungen von Hornissengift ist in der Literatur bisher nichts bekannt geworden. Nach den Symptomen, die beim Menschen und bei Tieren nach dem Stich einer Hornisse beobachtet wurden, erscheint dieses Gift ungleich stärker und gefährlicher als beispiels-

weise das von Bienen oder Wespen. Während in der Regel der Körper des Menschen auf einen Bienen- und Wespenstich nur mit einer lokalen Reaktion antwortet (WOLF), treten bei einem Hornissenstich stärkere Allgemeinerscheinungen, wie schmerzhafte Lymphdrüsenschwellungen, Schüttelfröste, Fieber und andere Symptome neben der lokalen Reaktion in den Vordergrund.

Wegen der engen Verwandtschaft von Wespe und Hornisse war eine Gegenüberstellung der beiden Giftsekrete von besonderem Interesse. Ziel unserer Untersuchungen war es, zunächst Methoden zur Gewinnung von Wespen- und Hornissengift in Substanz auszuarbeiten. Anschliessend sollten orientierende pharmakologische Versuche über die darin enthaltenden Komponenten durchgeführt werden. Insbesondere sollte die Wirkung von Hornissen- und Wespengift mit der von verschiedenen Bienengiftchargen am isolierten, spontan schlagenden Froschherzen verglichen werden.

A. Allgemeines über Hornissen und Wespen

Die zur Ordnung der Hautflügler (Hymenopteren) gehörige Familie der Wespen (Vespidae) wird in der grossen Mehrheit von solitär lebenden Angehörigen gebildet. Die geringere Anzahl der Faltenwespen,- so genannt wegen der Eigentümlichkeit, in der Ruhe die Flügel der Länge nach zu falten-, lebt in Völkern. Zu diesen Staatenbildnern zählt auch die in unseren Breiten bekannte Hornisse (Vespa crabro, nach neuer Einteilung mit dem Gattungsnamen Macrovespa), die Vespa vulgaris und rufa sowie die Feldwespe (Vespa polistes).
Das Nest der Vespidae wird im Frühjahr von einem einzelnen Weibchen, einer im Herbst geschlüpften Königin, die an einem geschützten Winkel überwintert hat, gebildet. Diese übernimmt zunächst neben der Eiablage den Nestbau und die Fütterung, bis die Arbeiterinnen herangewachsen sind. Die Königin beschränkt sich dann auf die Eiablage. Die Nester

werden in der Erde, in Bäumen und auch in Gebäuden unter der Decke angelegt. Die heimischen Wespennester sind sehr zerbrechliche Gebilde aus einer papierartigen Masse. Sie wird aus zerkauten Holzfasern hergestellt und zu dünnen Blättchen ausgezogen. Diese stellen gewissermassen die Bauelemente des Nestes dar. Das Polistes-Nest ist einwabig und ohne Hüllen, das Hornissen-Nest mehrwabig und mit Hülle angelegt. Die einzelnen Zellen haben die gleiche Form wie bei den Bienen (SEDLAG). Zu Beginn des Herbstes schlüpfen die männlichen und weiblichen Geschlechtstiere, die für die Arterhaltung sorgen. Die Arbeiterinnen und Männchen sterben im Laufe des Herbstes ab, das Nest verfällt und die Weibchen suchen sich ein Winterquartier.

Die Vespa crabro ist die weitaus grösste der heimischen Wespen; sie wird bis 3o mm lang. Ihrem massiven Körperbau entspricht auch die Grösse ihrer Giftblase und die Länge des Stachels. Die Vespa polistes, wie auch Vespa vulgaris und rufa sind eher zierlich zu nennen. Mit Stechapparaten sind nur Arbeiterinnen und weibliche Geschlechtstiere ausgestattet. Das Gift wird in den Zellen der Giftdrüse erzeugt, in der Giftblase, die mit einer kräftigen Muskelschicht versehen ist, gespeichert und mittels einer Muskelkontraktion durch den Stachel, der aus dem Abdomen hervortritt, abgegeben. Der Stachel der Wespen ist nicht, wie man allgemein annimmt, glatt, sondern gezähnt, kann aber in der grössten Anzahl der Fälle nach einem Stich aus dem Körper des Opfers wieder gelöst werden. Er wird in erster Linie als Angriffswaffe und weniger zur Verteidigung gebraucht.

B. Eigene Versuche

1. Gewinnung von Hornissengift

Herkunft der Tiere

Es standen zur Gewinnung des Nativ-Giftes zwei Hornissenstaaten (Vespa crabro) zur Verfügung. Ein Nest, in einem hölzernen Vogelka-

sten im Walde aufgefunden, bestand aus 88 Königinnen und Arbeiterinnen sowie einigen männlichen Tieren. Das zweite, unter einem Dachgiebel hängend und in seiner Ausdehnungsmöglichkeit nicht behindert, enthielt 18o Königinnen, 45 Arbeiterinnen und 18 männliche Tiere. Wegen der vorgerückten Jahreszeit waren die sonst in der Mehrzahl vorhandenen Arbeiterinnen zum grössten Teil wohl schon abgestorben. Von den 45 Arbeiterinnen des zweiten Nestes überlebten auch nur 11 Tiere den ersten Tag, dagegen alle Königinnen.

Vorbereitungen zur Giftentnahme

Beide Nester wurden nach Betäubung der Tiere mittels einer Date-Pfeife, wie sie auch die Imker verwenden, getrennt abgenommen, entleert und die Tiere in Terrarien gegeben. Die nicht im Nest befindlichen Tiere des zweiten Volkes, die ausgeflogen waren oder flüchteten, -ca. 5o bis 6o-, konnten bei ihrer Rückkehr am Dachgebälk leicht mit einer Pinzette gefangen werden. Die wegen ihres massiven Körperbaues ziemlich schwerfälligen Hornissen schienen nicht so angriffslustig und lebhaft wie allgemein angenommen. Die Fütterung erfolgte mit Honig, Obst, Fliegen und mazeriertem Fleisch.

Entgiftung der Hornissen

Einige Stunden vor der Giftentnahme wurde das Terrarium in einen Kühlschrank gestellt und bei einer Temperatur von 0° bis $+2^{\circ}$ C. gehalten. Die abgekühlten Tiere wurden einzeln mit der Pinzette aus dem Kühlschrank genommen, durch kurzes Anblasen von den gröbsten Fremdkörpern, die an der Behaarung hingen, befreit und mit dem Abdomen gegen die innere Wand eines mit 2-3 ccm Aqua bidest. gefüllten Glasschälchens gerichtet. Kopf und Thorax wurden zwischen Daumen und Zeigefinger einer Hand gefasst und durch leichte mechanische Reizung des Abdomens mit einer Pinzette das Tier zur Abgabe des Giftes angeregt. Zu Beginn der Entgiftung spritzten häufig schon spontan kleinste Tröpfchen mit hohem Druck seitlich aus dem Stachel austretend gegen das Glas. In

den meisten Fällen trat der Stachel sofort weit heraus und an seiner Spitze erschienen feine, kristallklare Gifttröpfchen, -im Durchschnitt 15-18 pro Tier-, die sich an der Glaswand sehr leicht abstreifen liessen und mit dem Aqua bidest. aufgenommen wurden. Wenn das Tier lebhafter wurde, hielten wir die Flügel und die hinteren Beine gut zurück, um ein Abstreifen der Tröpfchen und Eintauchen in die bereits gewonnene Giftlösung zu vermeiden. In zwei Fällen sonderte der Darm in den kleinen Pausen zwischen den Giftgaben etwas Kot ab. Um ein eventl. Vermischen des Kotes mit dem Gift zu verhindern, wurde zweckmässigerweise zwischen den einzelnen Phasen des Entgiftens die Hornisse von der Schälchenwand zurückgenommen und kein unnötig starker mechanischer Druck ausgeübt. Die gut unterkühlten Tiere gaben willig und fast ohne unser Zutun ihr Gift ab. Die Arbeiterinnen sonderten es leichter ab als die Königinnen, jedoch war kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich der Flüssigkeitsmenge zu bemerken. Die noch während der Gefangenschaft schlüpfenden Königinnen hatten in den ersten Lebenstagen sehr wenig Gift. Mit zunehmendem Alter der Tiere, das nach ihrer Ausfärbung annähernd zu schätzen ist, stieg die produzierte Giftmenge. Die Giftsuspension in Aqua bidest. entwickelte einen stark aromatischen Geruch, der sich schon nach der Aufnahme des Giftes weniger Tiere bemerkbar machte; und sie schmeckte ausserordentlich bitter.

Zur Feststellung des pH-Wertes des nativen Sekretes wurden wiederholt mehrere Tropfen einzelner Hornissen auf Spezial-Indikatorpapier von Merck (pH 6,6 - 8,o) aufgefangen und mit der dazugehörigen Farbskala verglichen. Die Färbungen entsprachen immer dem gleichen Wert: pH 6,8 - 6,9. Zum selben Ergebnis kam übrigens auch F. KÖHLER bei pH-Messung des Ejakulates der männlichen Geschlechtstiere.

Gewinnung der Trockensubstanz

Das Gift von je 3o Hornissen wurde in 2 ccm Aqua bidest. aufgenommen und das Glasschälchen mit der Lösung abgedeckt in den Tiefkühlschrank

bei -1o° C. gestellt, um ein Bakterienwachstum zu hemmen. Nach etwa 3 - 4 Stunden wurde die Lösung aufgetaut und zentrifugiert, -5 Min. bei 3 2oo U/Min.-, und erneut eingefroren. Am folgenden Tage wurde die Lösung gefriergetrocknet.

Die Trockensubstanz erschien als weisse, netzartige, leicht zähe Masse. Sie war äusserst stark hygroskopisch und nahm, sofort auf die Waage gebracht, an Gewicht zu. Bei den beiden ersten Trocknungen hatte die Substanz ein leicht bräunliches Aussehen, vielleicht infolge geringer Verschmutzung durch Kot.

Ausbeute

Die zur Verfügung stehenden Tiere des ersten Staates wurden zweimal, die des zweiten Staates zum Teil dreimal "gemolken". Wenn bei der zweiten Entgiftung des ersten Volkes, die nach 8 Tagen erfolgte, nicht ganz der Durchschnitt der ersten Giftentnahme erreicht wurde, dann darf die Ursache wohl in dem zu kurzen Intervall zu suchen sein. Der wiederholte Giftentzug beim zweiten Volk zeigte dagegen deutlich, dass schon nach 12 - 14 Tagen die Giftblase die gleiche Menge Trockensubstanz abgab, denn es wurde bei den Entgiftungen eine fast gleiche Ausbeute pro Tier erzielt. Diese Tatsache spricht dafür, dass die Hornisse ihr Gift regeneriert. Durch diese Fähigkeit wird das Tier, namentlich die Königin im Frühjahr, nicht wehrlos. Es unterscheidet sich auch damit von der Biene, die bekanntlich ihr Gift anscheinend nicht regeneriert und nach einem Stich abstirbt (LANGER, DAUSTER).

Bei der ersten Charge wurden 88 Königinnen und Arbeiterinnen gemolken. Nach der Evakuierung wog die gewonnene Trockensubstanz sofort 13,75 mg. Das entspricht einem Durchschnitt von o,16 mg Trockengift pro Tier. Nach zweistündigem Stehenlassen an der Luft hatte das Gewicht um 3 mg zugenommen. Von diesen 88 Tieren wurden nach 8 - 1o Tagen die überlebenden 66 Königinnen und 4 Arbeiterinnen zum zweiten Mal entgiftet. Nach der Evakuierung wog die Trockensubstanz 9,76 mg, das entspricht

einem Durchschnitt von o,14 mg Trockengift pro Tier, also kaum weniger als bei der ersten Entgiftung. Die zweite Charge umfasste 175 Tiere, die 45,1 mg Trockengift ergaben. Diese Menge entspricht ca. o,25 mg Trockensubstanz pro Tier. Diese 45,1 mg wurden durch scharfe Trocknung im Hochvakuum bei 10^{-3} mm Quecksilber auf 44,15 mg gebracht. Die bei 124 Tieren wiederholte Giftentnahme erbrachte 27,o mg Trockengift bei einem Durchschnitt von ca. o,23 mg pro Tier. Die bessere Ausbeute bei der Entgiftung dieses Volkes führen wir auf die inzwischen gewonnene Fertigkeit im "Melken" zurück. Bei den wenigen Tieren, die dreimal entgiftet wurden, kam das Ergebnis nicht ganz an die vorherigen heran. 9 Tiere ergaben 1,4 mg, das sind o,16 mg pro Tier. Der Grund dafür könnte in dem beginnenden Winterschlaf (Mitte November) zu suchen sein, während dessen der Organismus des Tieres wohl kein Gift produziert.

Beziehung zwischen Feucht- und Trockengewicht

Vier Uhrgläser wurden mit dem Gift von je einer Hornisse benetzt und nach der Giftentnahme sofort auf die Waage gegeben. Anschliessend wurden sie bis zur Gewichtskonstanz (nach 9o Minuten eingetreten) getrocknet.

1. Uhrglas	sofort	1,35 mg;	nach ca.	2 Std.	Trocknung	o,35 mg
2.	"	"	o,82 mg;	"	"	"	"	o,17 mg
3.	"	"	o,58 mg;	"	"	"	"	o,24 mg
4.	"	"	o,93 mg;	"	"	"	"	o,28 mg
			3,68 mg					1,o4 mg

Aus diesen Wägungen geht hervor, dass die pro Tier abgesonderte feuchte Giftmenge durchschnittlich o,92 mg wog, die Trockensubstanz im Mittel o,26 mg. Natives Hornissengift enthält also höchstens 28% Trockensubstanz. Wahrscheinlich ist der Prozentsatz geringer, da ja ein Teil der Flüssigkeit noch während des Aufbringens auf das Schälchen und des Abwiegens verdunstet.

Zu bemerken ist, dass die genannten Werte nur annähernd die wirkliche

in der Giftblase vorhandene und abgesonderte Giftmenge angeben. Ein geringer Teil des Giftes ging wahrscheinlich schon beim Fangen, ein anderer Teil bei der Entgiftung selbst verloren, bei der es praktisch schlecht zu verhindern war, dass einzelne Tröpfchen von Beinen und Flügeln abgestreift wurden. Ferner könnte ein Rest in der Giftblase bzw. im ausführenden Gang zurückgeblieben sein.

Herstellung und Aufbewahrung der Giftlösung

Das Trockengift wurde in o,85%iger Kochsalzlösung zu einer 1%igen Lösung suspendiert. Es löste sich leicht und vollständig. Diese Stammlösung wurde im Tiefkühlschrank bei -1o° C. aufbewahrt.

2. Gewinnung von Wespengift

Fang und Aufbewahrung der Tiere

Rund 45o Wespen wurden im rückwärtigen Teil eines in Waldnähe gelegenen Bienenhauses in enghalsigen Flaschen gefangen, die etwas Zukkerlösung enthielten, wie man sie zur Winterfütterung der Bienen verwendet. Annähernd 3oo Wespen wurden auf dem Würzburger Markt mittels eines kleinen Fangkäfigs von Früchten abgenommen und in Flaschen gegeben. Dabei war es nicht ganz zu vermeiden, dass einige Tiere bei leichter Gegenwehr spontan Gift absonderten. Von Kollegen des Institutes für angewandte Zoologie der Universität Würzburg wurde eine Auswahl der Tiere einwandfrei als Exemplare der Feldwespe (Vespa polistes) angesprochen. Es handelte sich nur um Arbeiterinnen.

Da zu den geplanten Versuchen das Gift in Substanz dargestellt werden sollte, wurden die Tiere wie bei der Hornissengiftgewinnung vorher in den Kühlschrank gestellt. Auch nach mehreren Tagen konnten die kältestarren Tiere, ohne Schaden genommen zu haben, entnommen und entgiftet werden.

Entgiftung

In einem Vorversuch wurde die Aktivität der Trockensubstanzen aus 2o extrahierten Stechapparaten und von 2o Wespen gewonnener Gift-

tropfen miteinander verglichen. Da letztere deutlich stärker hämolytisch und darmkontrahierend wirkte und auch äusserlich reiner aussah, entschlossen wir uns, das native Giftsekret aufzufangen und dann, nach Tötung der Tiere, die Stechapparate zu extrahieren. Ausserdem sollte ein über das Pikrat aufgearbeitetes Gift dargestellt werden. Bei der ersten Charge - 2oo Tiere - wurde die gleiche Entgiftungsart wie bei der Vespa crabro gewählt. Die unterkühlten Tiere wurden mit dem Abdomen gegen die Wand eines Glasschälchens gerichtet, das in diesem Falle n/2o Essigsäure enthielt, und mechanisch gereizt. Durchschnittlich 2-3 feine, kristallklare Tröpfchen traten aus der Stachelspitze aus. Die viel zierlicheren Wespen waren im Vergleich zu den Hornissen lebhafter und vermochten auch stärker das Abdomen gegen die sie an der Thoracoabdominal-Verbindung umfassende Pinzette abzubiegen, so dass häufig einzelne Tröpfchen an dieser oder von den Hinterbeinen der Tiere abgestreift wurden. Um diesen Verlust zu vermeiden, wurde bei der weiteren Entgiftung den unterkühlten Tieren, wenn sie sich bei Zimmertemperatur wieder zu regen begannen, das Abdomen vom Thorax getrennt und nur das Abdomen erfasst und mechanisch gereizt. Diese Methode erfordert mehr Zeit, da der Stachel nicht immer gleich austritt und die Reflexe zur Entleerung der Giftblase nur unregelmässig ablaufen. Eine Darmentleerung einiger Wespen konnte bei beiden Entgiftungsarten nicht vermieden werden. Beide Giftlösungen kamen zum Einfrieren in den Tiefkühlschrank.

Nach der Absonderung des Giftes wurde der gesamte Stechapparat mit dem letzten Abdominal-Segment herauspräpariert, das anhängende Rectum abgetrennt und der Stechapparat in ein Schälchen mit n/2o Essigsäure gegeben und eingefroren. Die Giftlösung hatte einen leicht aromatischen Geruch und schmeckte bitter.

Nach Aufnahme des Giftes mehrerer Wespen mit dem Spezial-Indikatorpapier von Merck trat eine Färbung ein, die einen pH-Wert von 6,8 - 6,9, also den gleichen Wert wie bei der Hornisse, anzeigte.

Gewinnung der Gift-Trockensubstanz

Ein Versuch zur Reinigung des Trockengiftes aus der Giftlösung der ersten Charge mittels Acetonfällung nach Trocknung im Exsikkator misslang. Es sei deshalb die Gewinnung der Trockensubstanz der zweiten Charge eingehender beschrieben:

Nach Auftauen der eingefrorenen Lösung des Giftes der 2oo Wespen wurde diese 2 1/2 Stunden im Vakuum (3 1/2 - 4 mm Quecksilber) bei Zimmertemperatur getrocknet. Der Rückstand zeigte sich als ein fettiger, sirupöser Überzug über dem Boden des Abdampfschälchens, der auch bei 1/2-stündigem Evakuieren auf weniger als $1o^{-3}$ mm Quecksilber nicht fest wurde. Nach diesem Verfahren wurde noch zweimal von je 1oo Wespen das Gift gewonnen.

Ausbeute

Die erste Charge gelangte nicht zur Wägung.

Die zweite Charge ergab 35,28 mg Trockensubstanz. Das entspricht bei 2oo Wespen einer Trockengiftmenge von ca. o,17 mg pro Tier. Dieser Wert kann als annähernd richtig angenommen werden, wenn auch die gewonnene Substanz infolge ihrer hygroskopischen Eigenschaft an Gewicht zugenommen haben kann und ein Fremdkörperanteil eingerechnet werden muss. Dafür ist die beim Fang und bei der Entgiftung verlorengegangene, relativ grosse Giftmenge ebenso einzurechnen. Später wurden von 2oo Wespen 28,25 mg Trockensubstanz, entsprechend einem Durchschnitt von o,14 mg pro Tier, gewonnen.

Zur Darstellung des Trockengiftes aus Stechapparaten wurden diese aufgetaut, in n/2o Essigsäure gründlichst zerrieben, das Unlösliche abzentrifugiert und das Überstehende nebst Waschflüssigkeit (4 1/2 ccm) 5 Stunden im Eisschrank gehalten. In dieser Zeit fiel ein gelblicher Niederschlag aus, der abzentrifugiert und noch einmal ausgewaschen wurde. Das leicht trübe Überstehende wurde bei 2 mm Quecksilber und Zimmertemperatur eingedunstet. Es blieb ebenfalls ein sirupöser,

leicht bräunlicher Rückstand im Abdampfschälchen, der sich auch im warmen Luftstrom nicht weiter festigte, aber im Laufe von Wochen allmählich schuppig wurde. Die Ausbeute war gegenüber dem Tropfengift sehr viel grösser. Aus 2oo Stechapparaten wurden 136,66 mg Trockensubstanz isoliert. Das entspricht einem Anteil von o,68 mg Trockensubstanz pro Wespe, also der 4-fachen Menge im Vergleich zum Tropfengift. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass ein beträchtlicher Anteil an Ballaststoffen, die biologisch unwirksam sind, eingerechnet werden muss.

Gewinnung des Pikratgiftes (HABERMANN)

Um weitere Vergleichsmöglichkeiten hinsichtlich der Toxizität zu schaffen, wurde das Tropfengift über das Pikrat aufgearbeitet. Dazu wurde 1 ccm einer in isotonischer Kochsalzlösung suspendierten Tropfengiftlösung 1:1oo mit 1 ccm gesättigter Pikrinsäurelösung versetzt und der entstehende Niederschlag nach 1/2-stündigem Stehen abzentrifugiert. Aus dem Überstehenden fiel bei nochmaliger Pikrinsäurezugabe nichts mehr aus. Der Bodensatz wurde dreimal mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute:

o,5 mg Pikratgift = 5% (durch Wägung des Zentrifugenglases vor und nach dem Versuch bestimmt). Eine weitere Probe des Pikrates wurde durch Pikrinsäurefällung von 23,1 mg Trockensubstanz von Tropfengift gewonnen: Der Niederschlag wog nach dreimaliger Acetonwaschung 1,25 mg = 5,4% (Fällung aus ca. o,7 ccm H_2O).

Das Aceton-Unlösliche aus dem Überstand der zweiten Pikrinsäurefällung wog 13,3 mg. Es war leicht klebrig, weisslich, mit einem Stich ins Bräunliche, und stark hygroskopisch.

Das Aceton-Lösliche des Pikrinsäureniederschlages, wohl Pikrinsäurekristalle, war in Alkohol und H_2O komplett löslich.

Herstellung der Giftlösungen

Um für die folgenden Versuche eine Stammlösung zur Verfügung zu haben, wurde die bei der Trocknung jeweils gewonnene Trockensubstanz des Nativgiftes mit o,85%iger NaCl-Lösung zu einer Giftkonzentration 1:1oo suspendiert. Es trat eine auffallend schnelle, aber nicht komplette Lösung des "fettigen" Bodenüberzuges ein. Das Unlösliche wurde abzentrifugiert und die Lösung in den Tiefkühlschrank gegeben.

Aus der von den Stechapparaten gewonnenen Substanz wurde wegen der im Vorversuch festgestellten geringeren Aktivität eine Stammlösung 1:5o, ebenfalls mit o,85%iger NaCl-Lösung hergestellt. Nach 2-stündigem Stehen im Eisschrank wurde sie abzentrifugiert und dann eingefroren. Das sirupöse Material war nicht komplett löslich.

Das durch Pikrinsäurefällung gewonnene Gift wurde wieder in isotonischer Kochsalzlösung aufgenommen. Es löste sich auch hierbei nicht vollständig. Die Stammlösungen 1:1ooo und 1:25oo wurden eingefroren.

3. Versuche mit Hornissengift

a) Direkt-hämolytische Wirkung

Methodik:

Bei den im folgenden beschriebenen Versuchen beziehen sich die Zeitangaben nur auf den Eintritt der kompletten Hämolyse. Eine genauere Erfassung der Vorgänge mittels fotoelektrischer Messmethoden wäre über den Rahmen dieser Arbeit hinausgegangen und bleibt späteren Untersuchungen vorbehalten.

Zur Herstellung der Blutkörperchensuspension wurden einige ccm Menschenblut dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt und zentrifugiert. Die abgesetzten, "gewaschenen" Erythrocyten, die praktisch vollständig vom Serum befreit waren, wurden mit physiologischer Kochsalzlösung zu einer o,6%igen Aufschwemmung verdünnt.
Zur Einstellung auf den pH-Wert 7,o verwendeten wir einen Phosphat-

Puffer, bei dem vier Teile o,85%ige NaCl-Lösung mit einem Teil m/15 Phosphat-Puffer-Lösung nach SÖRENSEN vermischt wurden.

Gleichzeitig mit einer orientierenden Prüfung der hämolysierenden Eigenschaften des Hornissengiftes sollte im folgenden Versuch die Thermostabilität des direkt-hämolytisch wirksamen Faktors des Giftes untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden o,6 ccm einer Hornissengift-Kochsalzlösung 1:2 ooo 15 Minuten ins Wasserbad (98° C.) gegeben. Die restliche Giftlösung blieb bei Zimmertemperatur stehen.

Zum Vergleich wurde Wespen-Pikrat-Gift herangezogen, von dem eine Konzentration von 1:1 ooo ebenfalls zum Teil 15 Minuten ins siedende Wasserbad kam und der Rest bei Zimmertemperatur verblieb. Nach Abkühlung der erhitzten Lösungen auf Raumtemperatur wurden jeweils o,2 ccm der Giftlösungen in kleine Reagenzgläser gegeben und weiter verdünnt. Anschliessend erfolgte im 37°-Wasserbad Zusatz der gleichen Menge der Erythrocytensuspension. Die Zeit von der Erythrocytenzugabe bis zur Hämolyse wurde mit einer Stoppuhr gemessen.

Ergebnis:

Die folgende Tabelle gibt den zeitlichen Ablauf der Hämolyse für die nachstehend erwähnten Giftlösungen an.

Direkt-hämolytische Wirkung

Hornissengift			Wespen-Pikrat-Gift		
Endkonzentration	Zeit bis zum Eintritt der kompl. Hämolyse		Endkonzentration	Zeit bis zum Eintritt der kompl. Hämolyse	
	unerhitzt	erhitzt		unerhitzt	erhitzt
1: 4ooo	135 Sek.	48o Sek.	1: 2oooo	4o Sek.	14o Sek.
1: 8ooo	19o Sek.	36oo Sek.	1: 4oooo	75 Sek.	51o Sek.
1:16ooo	32o Sek.	ca. 4-5 h	1: 8oooo	24o Sek.	++
1:32ooo	mehr als 4 h	++	1:16oooo	37o Sek.	++
			1:32oooo	4 h	++
			1:64oooo	++	++

++) Hämolyse in 1o h noch nicht komplett.

Die Übersicht lässt deutlich die stärkere hämolytische Wirksamkeit des Wespen-Pikratgiftes gegenüber dem Hornissengift erkennen. Bei beiden Giften fällt auf, dass der hämolytische Faktor relativ thermolabil ist. Das unerhitzte Gift ist annähernd viermal aktiver als das erhitzte. Die Schwellenkonzentration liegt für Hornissengift bei 1:16-32 ooo. Eine am folgenden Tag erfolgte Kontrolle mit unerhitztem Hornissengift 1:4 ooo und 1:8 ooo ergab gleichliegende Werte.
Näheres über die Wespengifthämolyse siehe Seite 22.

b) Lokaler Reiz am Kaninchenauge

Die Einwirkung von Hornissengift wurde an 3 Tieren untersucht. In je einen Konjunctivalsack zweier Tiere wurde mittels einer Pipette o,1 ccm einer Konzentration 1:1 ooo, bei einem Tier o,1 ccm 1:2 ooo gegeben und die Lider während einer Minute zugehalten. Zur Kontrolle blieb jeweils das zweite Auge frei. Ein Vorversuch hatte, ebenfalls an 3 Tieren, zur Feststellung der Schwellenkonzentration gedient. Die Reaktion der Tiere war jedoch nicht deutlich, da nicht die gesamte Flüssigkeitsmenge im Konjunctivalsack verblieb.

Beobachtungen am 1. Tier, o,1 ccm 1:1 ooo:
Starkes Zukneifen der Lider nach etwa 5 - 7 Minuten mit Injektion der Conjunctiva und Sclera; leichte, aber deutliche Schwellung des sogenannten 3. Augenlides nach ca. 7 - 8 Minuten. Zunehmende Sekretion. Schwellung nach 1/2 Stunde abklingend. Nach 1 Std. Lid geöffnet. Nach 1 3/4 Std. noch deutliche Injektion der Sclera und Conjunctiva, geringe Sekretion. Nach 3 1/2 Std. nur noch mässige Injektion der Conjunctiva. Sclera normal, keine Sekretion. Nach 5 Std. normaler Befund.

Beobachtungen am 2. Tier, o,1 ccm 1:1 ooo:
Starkes Zukneifen der Lider etwa 2o Minuten lang. Conjunctiva und Sclera sehr schnell und stark injiziert, keine sichtbare Schwellung. Nach einigen Minuten beginnende Hypersekretion. Nach 4o Minuten Auge noch mehr als halb geschlossen. Nach 1 1/4 Std. Auge normal geöffnet. Nach 9o Minuten Sclera mässig, Conjunctiva stark injiziert, noch leich-

te Sekretion. Nach 5 Std. nur noch leichte Hyperämie der Conjunctiva, Sclera normal, keine Schwellung und Sekretion.

Beobachtungen am 3. Tier, o,1 ccm 1:2 ooo:
Zukneifen der Lider etwa 8 - 1o Minuten lang. Ebenfalls starke Injektion der Conjunctiva und Sclera. Nach 1o Minuten leichte sichtbare Schwellung und Rötung des 3. Augenlides. Nach wenigen Minuten beginnende stärkere Sekretion. Nach 3o Minuten Lider noch halb geschlossen. Nach 5o Minuten Lider normal geöffnet. Nach 1 3/4 Std. Sclera geringfügig, Conjunctiva stark gerötet. Nach 4 1/2 Std. Conjunctiva noch deutlich injiziert. Sclera frei. Keine Sekretion.

c) Herzwirksamkeit

Methodik:

Nach der Präparation des Straubschen Froschherzens (Rana esculenta) wurde dieses mit der Kanüle in den Kork einer FÜHNERschen Herzkammer gesenkt. Die Übertragung der Bewegung der Herzspitze auf ein Russ-Kymographion wurde mittels eines leichten Schreibhebels vorgenommen. Die Frosch-RINGER-Lösung nach v. MURALT wurde täglich frisch aus der Stammlösung angesetzt. Stammlösung aus:

NaCl	65 g
KCl	2 g
$CaCl_2$	2 g
H_2O	1 ooo ccm.

Die normale Frosch-RINGER-Lösung wird aus dieser Stammlösung durch Verdünnung mit destilliertem Wasser auf das 1o-fache hergestellt; pro 1oo ccm werden 2 ccm einer Phosphat-Lösung zugesetzt, die durch Auflösung von 2,86 g sekundärem Natrium-Phosphat in 8o,6 ccm n/1o Salzsäure und Zusatz von 19,4 ccm Wasser bereitet wird. Die in der Kanüle befindliche, mit Luft durchperlte RINGER-Lösung wurde mit einer Saugpipette entfernt und durch die gleiche Menge der jeweiligen Versuchsmenge ersetzt.

Ergebnisse:

Bestimmung der Schwellenkonzentration

Bis herab zu einer Verdünnung von 10^{-9} wurde durch Hornissengift eine negativ inotrope Reaktion (Erniedrigung der Hubhöhe) ausgelöst (10 Herzen).

Rückkehr der Funktion

Auch nach wiederholter Gabe von Lösungen mit geringer Giftkonzentration trat spontane Erholung ein. Der akute diastolische Stillstand, der binnen weniger Schläge nach Applikation von Lösungen mit stärkerer Konzentration eintrat, war nach ein- oder mehrmaliger Spülung, eventl. unter zusätzlichem "Pumpen", reversibel.

Abb. 1: Aufhebung der Hornissengiftwirkung durch Spülung.

1:500 000

HG = Hornissengift
Sp = Spülung

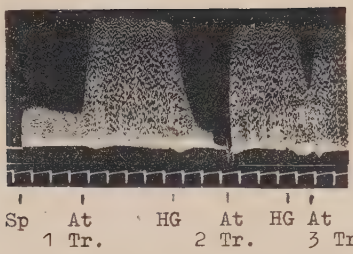
Zeitschreibung für alle Abbildungen: 30 Sekunden.

Wechselwirkung zwischen Hornissengift und Atropin

Die durch Giftwirkung zum diastolischen Stillstand gebrachten Herzen zeigten nach Zusatz von 1 - 3 Tropfen Atropin 10^{-5} auf ca. 3 ccm Kanülenflüssigkeit schlagartigen Wiederanstieg der Kontraktion auf die vorherige Höhe. In einem Fall, in dem eine einmalige Spülung nur zur Erholung bis zu einem Drittel der alten Hubhöhe führte, stellte sich nach Gabe von Atropin nach kürzester Zeit die ursprüngliche Amplitude wieder ein. Der Tonusabfall konnte noch im Abfallen durch Atropin gestoppt und ausgeglichen werden. (Siehe Abb. 2)

Abb. 2: Wiederherstellung der ursprünglichen Tätigkeit eines unter Hornissengift stehenden Herzens durch Spülung und Atropinisierung.

Abb. 2:

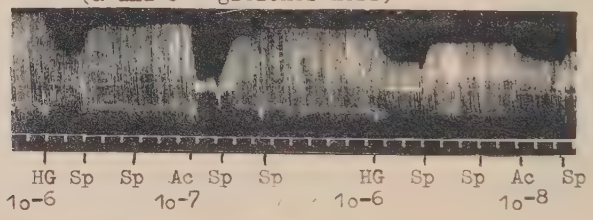


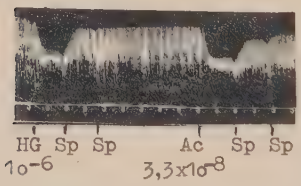
Sp = Spülung
HG = Hornissengift 1:5 ooo
At = Atropin $1o^{-5}$
Tr = Tropfen

Vergleich von Hornissengift mit Azetylcholin

Die Profilkurven der untersuchten Froschherzen wurden durch Hornissengift und Azetylcholin in gleicher Weise beeinflusst

Abb. 3a und b: Vergleich von Hornissengift und Azetylcholin.
(a und b = gleiches Herz)





Ac = Azetylcholin
Sp = Spülung
HG = Hornissengift

Die Wirksamkeit gleicher Konzentrationen von Hornissengift und Azetylcholin verhielt sich etwa wie 1:3o, d.h. die Aktivität der von uns untersuchten Hornissengiftcharge entsprach einem am Herzen nachweisbaren Azetylcholingehalt von ca. 3-4%. Es ist damit aber nicht gesagt, dass tatsächlich die gesamte cholinergisch wirksame Substanz von Hornissengift aus Azetylcholin besteht oder dass das gesamte eventl. vorhandene Azetylcholin am Herzen nachweisbar ist.

d) Muskelwirksamkeit

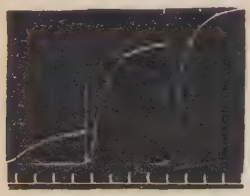
Methodik:

Zu den im November durchgeführten Versuchen wurden Mm. recti des Frosches (Rana esculenta) verwendet. Aus dem getöteten Tier wurden sofort beide Recti herauspräpariert und in RINGER-Lösung gebracht. Der eine Muskel kam sofort zur Verwendung, der zweite nach 1-2 Stunden. Zur Ausführung der Versuche war der Muskel in der für derartige Experimente üblichen Apparatur oben über einen Faden am isotonischen Hebel, unten an der Luftzuführung befestigt. Der Gift- und Azetylcholinzusatz erfolgte mit einer Injektionsspritze. Der Hebel zur Übertragung der Aktionen auf ein Kymographion war nahe am Drehpunkt mit 2 g belastet. Die Dauer der Einwirkung der Pharmaca betrug stets genau 2 Minuten.

Ergebnisse:

Nach Zusatz einer hohen Konzentration von Hornissengift erfolgte die Kontraktion des Muskels mit sehr steilem Anstieg, bei geringen Dosen mit entsprechend flacherem Anstieg. Die Kontrakturen waren reversibel, jedoch benötigte der Muskel eine lange Erholungszeit. Die folgende Abbildung zeigt am gleichen Präparat eine Gegenüberstellung der Wirkungen von Gift und Azetylcholin.

Abb. 4: Vergleich von Azetylcholin und Hornissengift am Froschrectus.



Ach 10^{-6} 1,0 HG 10^{-4} 1,0 Ach 10^{-5} 1,0 ccm

Ach = Azetylcholin
HG = Hornissengift
Die Endkonzentration betrug nach Einrechnung der Kanülenflüssigkeit
bei Azetylcholin 10^{-6} 1:18 500 000,
bei Hornissengift 10^{-4} 1:185 000,
bei Azetylcholin 10^{-5} 1:1 850 000.

Weitere Versuche hatten analoge Ergebnisse. Hornissengift scheint im Vergleich zu Azetylcholin am Froschrectus relativ aktiver zu sein als am Herzen. Nimmt man an, dass die Wirkung des Giftes tatsächlich auf einem Azetylcholingehalt beruht, so gestatten die vergleichenden Ver-

suche die Aussage, dass dieser Azetylcholingehalt nicht kleiner als 3% und nicht grösser als 8% ist.

Auf jeden Fall beweisen die erhobenen Befunde das Vorliegen eines cholinergischen Faktors im Hornissengift. Seine Identität mit Azetylcholin geht zwar aus den hier angeführten Versuchen nicht hervor, wohl aber aus anderweitigen Ergebnissen von HABERMANN und bis zu einem gewissen Grade auch von ALBL, worauf in der Besprechung noch näher eingegangen werden soll.

e) Versuch des Kohlenhydratnachweises

Nach TILLMANS und PHILIPPI ist die Färbung, die Orcin beim Erwärmen mit Kohlenhydraten in stark schwefelsaurer Lösung gibt, zu einer Bestimmung des Zuckergehaltes von Eiweisskörpern brauchbar.
Diese Orcin-Reaktion sollte zur Prüfung von Hornisser- und Wespengift auf zuckerartige Bestandteile dienen. Vor den Hauptversuchen wurde an einer Verdünnungsreihe mit Glukoselösungen (1:1 ooo bis 1:81 ooo) in Aqua bidest. die Orcinreaktion durchgeführt, um den günstigsten Filter für die fotometrische Ausmessung der erzielten Farbintensitäten im PULFRICH-Stufenfotometer von Zeiss zu finden. Bei Filter S 5o fanden wir die grösste Differenz zwischen Leerwert und glukosehaltigem Ansatz.

Methodik:

Es wurden frisch angesetzt:

1. Glukose-Lösungen von 1:1 ooo bis 1:81 ooo in Aqua bidest.
2. Hornissengift-Lösung 1:2 ooo in NaCl,
3. NaCl-Lösung (o,85%ig) als Kontrolle,
4. Bienen-Nativ-Gift 1:1 ooo ,
5. Orcinlösung: Auflösung von 2 g kristallisiertem Orcin (MERCK) in 1oo ccm verdünnter H_2SO_4 (1 Teil konzentrierte Schwefelsäure und 3 Teile Aqua dest.)

Von diesen Lösungen wurden je o,25 ccm mit je 3,75 ccm H_2SO_4 (9 Teile konzentrierte Schwefelsäure und 6 Teile Aqua dest.) und je o,125 ccm

der Orcinlösung in Reagenzgläsern kräftig durchgeschüttelt und für 11 Min. gleichzeitig ins siedende Wasserbad gegeben. Die Abkühlung erfolgte danach in Wasser bei Zimmertemperatur. Die mit dem Stufenfotometer von Zeiss ermittelten Werte gibt vergleichend die folgende Tabelle wieder. Von den Glukoselösungen gelangten nur die drei in ihren Färbungen der der Hornissengiftlösung am nächsten stehenden zur Auswertung. Die Zeitangabe in den folgenden Tabellen betrifft die Ablesung nach der Entnahme aus dem Wasserbad. Die Zahl für die Extinction gibt den aus 3 Ablesungen gemittelten Wert an.(5 mm-Küvette)

Hornissengift 1:2 ooo		Hornissengift 1:2 ooo		Bienen-Nativ-Gift 1:1 ooo	
Zeit	Extinction	Zeit	Extinction	Zeit	Extinction
5 min	o,16	45 min	o,16	12 min	o,16
1o min	o,155	6o min	o,16	35 min	o,15
15 min	o,15	75 min	o,15	47 min	o,15
3o min	o,155	1oo min	o,15	6o min	o,15

Glukoselösungen						NaCl-Lösung	
1:9 ooo		1:27 ooo		1:81 ooo			
Zeit	Extinction	Zeit	Extinction	Zeit	Extinction	Zeit	Extinction
4o min	o,2o	45 min	o,15	48 min	o,11	18 min	o,o9
52 min	o,2o	55 min	o,16	6o min	o,11	28 min	o,1o
1oo min	o,2o	95 min	o,16	9o min	o,11	38 min	o,1o

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die gefundenen Werte bei Bienen-Nativ-Gift, Bienen-Pikrat-Gift und Protaminsulfat.

Bienen-Nativgift 1:1 ooo		Bienen-Pikratgift 1: 1 ooo		NaCl-Lösung o,85%ig		Protaminsulfat 1:1 ooo	
Zeit	Extinction	Zeit	Extinction	Zeit	Extinction	Zeit	Extinction
5 min	o,14	8 min	o,14	1o min	o,12	5 min	o,13
15 min	o,14	12 min	o,14	18 min	o,11	15 min	o,12
45 min	o,14	48 min	o,14	5o min	o,11	3o min	o,13
						6o min	o,12

Getrocknetes Bienen-Nativgift und gereinigtes Bienengift (Pikratgift) unterscheiden sich nicht in ihrer nur angedeutet vorhandenen positiven Reaktion. Es kann nicht mit Sicherheit auf einen Zuckergehalt geschlossen werden, zumal das sicher kohlenhydratfreie Protaminsulfat eben-

falls eine angedeutet positive Reaktion gab. Hornissengift dagegen reagierte noch in Verdünnung 1:2 ooo deutlich positiv. Es entsprach hierbei annähernd einer Glukoselösung 1:27 ooo.

Zur Feststellung, ob nicht etwa unter unseren Bedingungen Schwefelsäure allein schon mit Hornissengift unter Bildung gefärbter Verbindungen reagiert, wurden die Hornissengift- und Kochsalzlösungen mit Orcinlösung, die Vergleichslösungen jedoch nur mit verdünnter H_2SO_4, also ohne Orcin, versetzt. Hornissengift-Konzentration 1:2 ooo.

Hornissengift mit Orcin		Hornissengift ohne Orcin		NaCl-Lösung mit Orcin		NaCl-Lösung ohne Orcin	
Zeit	Extinction	Zeit	Extinction	Zeit	Extinction	Zeit	Extinction
65 min	o,17	72 min	o,o9	7o min	o,1o	75 min	o,o9
76 min	o,17	78 min	o,o8	79 min	o,1o	8o min	o,o8
84 min	o,165	87 min	o,o8	82 min	o,1o	86 min	o,o8
9o min	o,165	1o3 min	o,o8	1o5 min	o,1o	1oo min	o,o8

Wie die Tabelle zeigt, ist die Extinction bei dem in gleicher Weise vorbehandelten Hornissengift bei Orcinzusatz erheblich grösser als in Abwesenheit von Orcin.

4. Versuche mit Wespengift

a) Direkt-hämolytische Wirkung

Bienengift wirkt nach WAGNER und KLEINER stärker direkt-hämolytisch als Wespengift. Uns interessierte im Zusammenhang mit der Suche nach geeigneten Gewinnungsmethoden die relative direkt-hämolytische Aktivität von getrocknetem Giftsekret, von Gift aus dem Stechapparat und schliesslich von sogenanntem Wespen-Pikratgift. Gleichzeitig sollte die pH-Abhängigkeit der Thermostabilität des Giftes geprüft werden, um Anhaltspunkte für die bei weiterer Aufarbeitung erforderlichen pH- und Temperaturbedingungen zu gewinnen.

Methodik:

Aus der Stammlösung des Wespen-Tropfengiftes wurde mit Kochsalzlösung eine Konzentration 1:1 ooo hergestellt.

Davon kamen o,5 ccm + o,5 ccm NaCl-Lösung und

o,5 ccm + o,5 ccm n/1o HCl-Lösung

in Reagenzgläsern 1 Stunde in ein Wasserbad von konstant 5o° C; o,5 ccm des Giftes + o,5 ccm NaCl-Lösung blieben bei Zimmertemperatur stehen. Nach Abkühlung der erhitzten Lösungen auf Handwärme wurden von den 3 Lösungen und von Wespen-Pikratgift Verdünnungsreihen mit Kochsalzlösung hergestellt. Zu je o,3 ccm der einzelnen Giftverdünnungen wurden dann o,3 ccm der weiter oben erwähnten o,6%igen Erythrocytensuspension pipettiert und die Ansätze im Wasserbad bei 37° C gehalten. Die Tabelle gibt die subjektiv beobachteten Zeiten bis zur kompletten Hämolyse an.

Hämolytische Wirkung von nicht erhitztem, erhitztem und über Pikrat aufgearbeitetem Wespen-Tropfengift

(Zeit bis zur kompl. Hämolyse einer o,6%igen Erythrocyten-Suspension)

Endkonzentration	Wespen-Tropfengift			Endkonzentration	Wespen-Pikratgift
	in NaCl unerhitzt	in NaCl erhitzt	in HCl erhitzt		
1: 8 ooo	54 min	7o min	++	1: 5o ooo	ca. 14 min
1:16 ooo	ca. 3-5^{h}	ca. 3-5^{h}	++	1:1oo ooo	ca. 2^{h}
1:32 ooo	ca. 3-5^{h}	++	++	1:2oo ooo	++
1:64 ooo	++	++	++		

++) Hämolyse in 1o^{h} noch nicht komplett.

Die in der vorstehenden Tabelle genannten Verdünnungen sind die Endkonzentrationen nach Zugabe der Erythrocyten. Es zeigt sich, dass Erhitzen einer Lösung von getrocknetem Wespen-Tropfengift die hämolytische Wirkung deutlich abschwächt. Die Schwellenkonzentration liegt bei dieser einfachen Versuchsanordnung für nicht erhitztes Wespen-Tropfengift etwa bei 1:16-32 ooo, für Pikratgift ungefähr bei 1:1oo ooo.

Eine Gegenüberstellung der Hämolysewirksamkeit von getrocknetem Wespengift aus Gifttropfen und aus dem Stechapparat zeigt die folgende Tabelle. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie oben.

Hämolytische Wirkung
von getrocknetem Wespengift aus Giftropfen und aus dem Stechapparat
(Zeit bis zur kompl. Hämolyse einer o,6%igen Erythrocyten-Suspension)

Endkonzentration	Tropfengift	Stechapparategift
1: 1oo	nicht angesetzt	45 Sek.
1: 2oo	2o Sek.	9o Sek.
1: 4oo	4o Sek.	6o Min.
1: 8oo	7o Sek.	++
1:16oo	21o Sek.	++
1:32oo	62 Min.	++

++) Hämolyse in $1o^h$ noch nicht komplett.

Die Untersuchungen zeigen, dass das"Pikratgift" etwa 1o-16 mal aktiver als getrocknetes Tropfen-Nativgift, dieses wieder 4-6 mal aktiver als Gift aus Stechapparaten ist. Dem entspricht, dass wir aus getrocknetem Giftsekret ca. 5% "Pikratgift" darstellen konnten.

b) Lokaler Reiz am Kaninchenauge

Eine Gegenüberstellung von Pikrat- und Stechapparategift sollte eine Orientierung über die lokalwirksamen Konzentrationen bringen. Die Giftlösungen wurden mit einer Pipette in den Konjunctivalsack gegeben, das zweite Auge des Tieres diente zum Vergleich.

Beobachtungen am 1. Tier, o,o2 ccm Pikratgift 1:5 ooo:

Nach 15 Min. mässige Sekretion, geringe Injektion der Conjunctiva, unbedeutende Schwellung, Auge offen. Nach 4o Min. Injektion der Conjunctiva mässig zugenommen, sonst gleicher Befund. Nach 75 Min. Abklingen der Reaktion, nur noch unwesentliche Injektion der Conjunctiva.

Beobachtungen am 2. Tier, o,o2 ccm Stechapparategift 1:1 ooo:

Die Applikation des Giftes löste keine sichtbare Reaktion aus.

Beobachtungen am 3. Tier, o,o2 ccm Pikratgift 1:2 5oo:

Nach 1-2 Min. starke Verengung der Lidspalte. Sehr deutliche Sekretbildung. Injektion der Conjunctiva und Sclera. Starke Schwellung und

Rötung der Conjunctiva und besonders des sogenannten 3. Lides. Nach 45 Min. allmähliches Nachlassen der starken Hypersekretion. Nach 75 Min. allmähliches Abklingen der Schwellung und Rötung, leichte Hypersekretion. Die starke Injektion bleibt. Nach 3 Std. normaler Befund.

Beobachtungen am 4. Tier, o,o2 ccm Stechapparategift 1:5o:

Nach 5-1o Min. deutliche Injektion und mässige Schwellung der Conjunctiva. Verstärkte Sekretbildung. Leichtes Zukneifen der Lider; Sclera nicht stärker injiziert. Nach 75 Min. Nachlassen der übermässigen Sekretion und Abklingen der Schwellung. Noch deutliche Injektion. Nach 2 Std. 3o Min. normaler Befund.

Die Symptome waren im Vergleich zu Hornissengift (siehe oben) schneller abgeklungen. Unter Berücksichtigung der geringeren applizierten Giftmenge - nur o,o2 ccm, bei Hornissengift o,1 ccm - kann man aber sagen, dass Wespen-Pikratgift am Auge erheblich wirksamer ist als Hornissengift und insbesondere als das aus den Stechapparaten von Wespen extrahierbare Material.

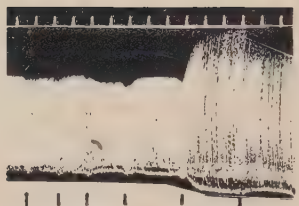
c) Herzwirksamkeit

Getrocknetes Wespentropfengift

Die von RIEMERS beobachtete Reaktion des Froschherzens auf Wespengift bewirkte auch das nach unserer Methode dargestellte Gift. Während bei geringeren Dosen ein Effekt ausblieb, setzte bei einer Konzentration von 1:1o ooo (wie bei RIEMERS) schnell eine deutliche Verstärkung der Systole ein, allerdings ohne stärkere Frequenzänderung. Trotz Spülungen begann erst nach mehreren Minuten eine allmähliche Rückkehr zur ursprünglichen Hubhöhe. Eine Kontraktur oder ein Abfall der Amplitude wurde nicht beobachtet.

Abb. 5: Getrocknetes Wespen-Tropfengift am spontan schlagenden Froschherzen.

Abb. 5:

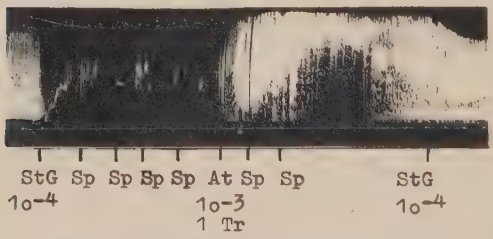


WG = Wespen-Tropfengift
Sp = Spülung

Stechapparategift

Das Stechapparategift wirkte am Herzen grundsätzlich anders als das getrocknete Tropfengift. Wir beobachteten regelmässig (in einem Fall bis zu einer Verdünnung 1:1oo ooo) negativ inotrope Wirkung, welche spontan zur Normalisierung tendierte und durch Auswaschen und durch Atropinzusatz aufhebbar war. Ein Vergleich mit Azetylcholin ergab - die benutzten Herzen waren sehr empfindlich - Wirkungsgleichheit von Azetylcholin 10^{-11} und Stechapparategift 10^{-4} bis 10^{-5}. Ein eventl. vorhandener Azetylcholingehalt ist also um 4-5 Zehnerpotenzen geringer als beim Hornissengift.

Abb. 6: Wespengift aus Stechapparaten am spontan schlagenden Froschherzen. Einfluss von Atropin.



StG = Stechapparategift
At = Atropin 10^{-3}
Sp = Spülung
Tr = Tropfen

d) Muskelwirksamkeit

Am quergestreiften Muskel (Rectus) des Frosches blieb getrocknetes Wespen-Tropfengift in einer Endkonzentration 1:18 5oo ohne Effekt, während Azetylcholin 1:18 5oo ooo noch deutliche Kontraktur ergab.

e) Versuch des Kohlenhydratnachweises

Bei der Darstellung von getrocknetem Wespen-Tropfengift war aufgefallen, dass sich auch im Hochvakuum (unter 10^{-3} Torr) keine vollkommene Verfestigung des Giftes erzielen liess, das stets leicht sirupös und stark klebrig blieb. Daraufhin musste an eine Beimengung von Kohlenhydraten gedacht werden, die mittels der Orcinprobe (siehe oben) bestimmt werden sollten. Die Extinction einer mit getrocknetem Wespen-Tropfengift 1:2 5oo angesetzten Probe entsprach an Hand einer Eichkurve einem Gehalt von ca. 25% "Glukose" in dem Gift.

Es scheint im getrockneten Wespen-Tropfengift also ein erheblich höherer Kohlenhydratanteil vorhanden zu sein als bei anderen Hymenopterengiften. Es ist allerdings zu bedenken, dass diese Kohlenhydrate bei der Gewinnung des Giftes aus dem Darm, der Leibeshöhlenflüssigkeit oder von der Oberfläche des Hinterleibes in die Aufnahmeflüssigkeit gelangt sein könnten. Dies erscheint besonders deshalb wahrscheinlich, weil die Wespen über Zuckerwasser gefangen und zum Teil in mit reifen Trauben beschickten Flaschen transportiert und aufbewahrt wurden. Die Wespen nehmen bekanntlich diese süsse Nahrung in ausgedehntem Masse zu sich, und die Inhaltsstoffe derselben verteilen sich offenbar in ihrem ganzen Körper. So wird beispielsweise bei Fütterung mit Johannisbeermarmelade nach einer Beobachtung von HABERMANN die Leibeshöhlenflüssigkeit intensiv rot.

5. Vergleichende Untersuchungen mit Bienengiftpräparaten

Wespen- und Hornissengift unterscheiden sich nach den oben geschilderten Versuchen erheblich in ihrer Wirksamkeit an der quergestreiften Muskulatur. In Ergänzung dieser Versuche sollte auch Bienengift mit diesen beiden Hymenopterengiften am Froschherzen verglichen werden. Es wurden hierzu 3 verschiedene Präparate herangezogen:

1.) ein getrocknetes, natives Giftsekret
(im Herbst 1952 von HABERMANN gewonnen)

2.) ein durch Pikratfällung gereinigtes Gift (Pikratgift 52)

3.) chromatografisch gewonnene Fraktion I von Bienengift
(F.G. FISCHER und W.P. NEUMANN)

Die Herzwirkungen von Bienen-Trockengift wurden bereits von FLURY beschrieben und von späteren Untersuchern am hiesigen Pharmakologischen Institut (DAUSTER, RIEMERS, ANDRYSEK) bestätigt.

Ergebnisse:

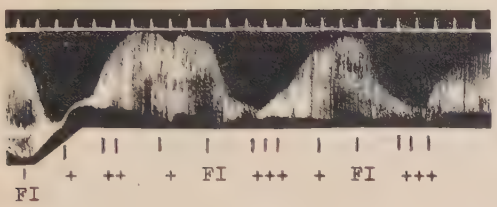
a) Schwellenkonzentrationen

Es wurden die Konzentrationen bestimmt, bei denen das Herz gerade noch eine deutliche Reaktion im Sinne einer Kontraktur oder einer Verminderung oder Verstärkung der Hubhöhe zeigte; vereinzelt kam es schon in diesem Dosierungsbereich zu systolischem Stillstand.
Das Herz sprach bei allen 3 Giftchargen durchschnittlich bei einer Verdünnung von 1:7o-8o ooo an. Es konnten auch keine qualitativen Unterschiede festgestellt werden. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über diese Versuche. (Siehe Seite 29)

b) Prüfung auf Tachyphylaxie

In der Mehrzahl der Fälle sprachen die Herzen bei wiederholter Einwirkung der gleichen Dosis noch gut an, wenn auch die resultierende Kontraktur und die in der Regel nachweisbare Verminderung der Hubhöhe geringer war als bei der ersten Applikation. Nur wenige Herzen zeigten nach 3-4 maliger Wiederholung der gleichen Dosis keine Kontraktur mehr und nur noch geringen Amplitudenabfall. Es waren also keine Anzeichen einer Tachyphylaxie vorhanden. Dies steht im Gegensatz dazu, dass die Bienengift-Fraktion I am Froschsartorius und Meerschweinchendünndarm Tachyphylaxie zeigt (NEUMANN und HABERMANN).
Als Beispiel für das Fehlen einer Tachyphylaxie bei Einwirkung von Fraktion I auf das Froschherz sei die folgende Abbildung angeführt:

Abb. 7: Wiederholte Gaben von Bienengift-Fraktion I am isolierten Froschherzen.



F I = Fraktion 1:7o ooo

\+ = Spülung

Gleichartige Kurvenbilder ergaben sich mit Bienen-Nativ- und -Pikratgift.

Tabelle zu 5a)

Schwellenkonzentrationen von getrocknetem Bienen-Nativgift, Pikratgift und Fraktion I am Straubschen Froschherzen

Nativgift			Pikratgift			Fraktion I		
Schwelle	vorh. Appl.	Reaktion	Schwelle	vorh. Appl.	Reaktion	Schwelle	vorh. Appl.	Reaktion
1:4oooo	-	p.K.	1:5oooo	-	p.K.	1:7oooo	-	p.K.
1:7oooo	Pg.	p.K.	1:6oooo	-	p.K.	1:7oooo	-	p.K.
1:7oooo	Pg.	v.H.	1:6oooo	-	A.	1:7oooo	-	v.H.
1:7oooo	Pg.	s.St.	1:7oooo	-	p.K.	1:7oooo	-	s.St.
1:8oooo	-	p.K.	1:7oooo	-	p.K.	1:7oooo	Pg.	p.K.
1:8oooo	-	A.	1:7oooo	-	A.	1:7oooo	Pg.	s.St.
1:8oooo	-	v.H.	1:7oooo	-	s.St.	1:8oooo	-	p.K.
1:8oooo	Pg.	p.K.	1:8oooo	-	p.K.	1:8oooo	-	p.K.
			1:8oooo	-	p.K.	1:8oooo	-	p.K.
			1:8oooo	-	v.H.	1:8oooo	-	v.H.
			1:8oooo	Ng.	p.K.	1:8oooo	-	v.H.
			1:8oooo	FI	p.K.	1:8oooo	-	A.
			1:8oooo	FI	p.K.	1:8oooo	Pg.	p.K.
			1:9oooo	-	A.	1:1ooooo	-	p.K.
						1:1ooooo	-	p.K.
						1:1ooooo	-	v.H.

Abkürzungen:

A = vergrösserte Amplitude
p.K. = partielle Kontraktur
s.St. = systolischer Stillstand
v.H. = verminderte Hubhöhe
vorh. Appl. = vorherige Applikation (nur einmal)
Ng. = Nativgift
Pg. = Pikratgift
FI = Fraktion I

c) Beobachtete Effekte

Der Herzmuskel reagierte auf höhere Dosen der Gifte, etwa ab 1:6o ooo, mit starker Kontraktur und anschliessendem, meist schnell eintretendem systolischen Kammerstillstand. Es wurden alternierend und in verschiedener Reihenfolge Bienen-Pikratgift, -Nativgift und -Fraktion I insgesamt 21 Herzen zugesetzt. Die eintretenden Effekte waren weitgehend gleichartig, wenn auch die Fraktion I als etwas aktiver erschien. Die Mehrzahl der Herzen reagierte sofort nach der Applikation von Pikrat- und Nativgift mit einer leichten Vergrösserung der Amplitude - bei Fraktion I seltener -, um dann einen der Konzentration entsprechenden Abfall der Hubhöhe mit Anstieg der Fusspunkte zu zeigen. Eine Spontanerholung trat nicht ein. Die durch hohe Konzentrationen ausgelösten Kontrakturen liessen sich bei rechtzeitiger Spülung beheben, jedoch wurden auch bei langer Erholung und häufiger Spülung die anfänglichen Hubhöhen in der Regel nicht wieder erreicht.

Eine geringe Änderung der Schlagfrequenz war nach den Giftgaben häufig festzustellen. Die Herzmuskel reagierten anfangs häufig mit geringer Tachykardie, die später in mässige Brachykardie umschlug, welche meist auch noch nach Spülung bestehen blieb. Nach genügender Erholung war die Schlagzahl wieder normal. Die chronotrope Wirkung aller drei Substanzen war annähernd gleich, trat jedoch gegenüber der Beeinflussung der Hubhöhe in ihrer Ausprägung stark zurück.

C. Besprechung

Frühere Untersucher arbeiteten mit Präparaten von Wespengift, deren Reinheit und Konzentration schlecht definiert war. So benutzten SCHACHTER und THAIN Extrakte aus getrockneten Stechapparaten, während im Würzburger Pharmakologischen Institut bisher die Trockensubstanz eines einzelnen Wespenstiches in Analogie zum Bienenstich willkürlich gleich o,1 mg gesetzt wurde. Nun geht aber aus unseren Unter-

suchungen hervor, dass die von einer Wespe pro Stich abgegebene Giftmenge durchschnittlich o,155 mg Trockensubstanz enthält. Die alten Angaben bedürfen also einer gewissen Korrektur. Es erscheint uns nicht empfehlenswert, mit Extrakten aus Stechapparaten zu arbeiten, da die Menge der mitextrahierten,biologisch unwirksamen Ballaststoffe relativ gross zu sein scheint, wie man aus der Aktivität, z.B. bei der direkten Hämolyse oder - nach Untersuchungen von HABERMANN - auch in den Tests auf Phospholipase A und B ersehen kann. Es kann also auf die, wenn auch umständliche Gewinnung von getrocknetem Wespen- und Hornissen-Tropfengift nicht verzichtet werden. Allerdings waren auch unsere Präparate von Wespengift wahrscheinlich noch nicht vollkommen frei von Verunreinigungen; wir möchten beispielsweise ihren Kohlenhydratgehalt auf Nahrungsreste zurückführen, wenn wir auch keinen sicheren Beweis für diese Annahme haben.

Über die Chemie und Pharmakologie des Hornissengiftes war bisher nichts bekannt. HABERMANN konnte inzwischen mittels Papierelektrophorese und -chromatographie in dem von uns gewonnenen Gift Substanzen nachweisen, welche sich nach Wanderungsgeschwindigkeit und Färbbarkeit wie Histamin, 5-Hydroxytryptamin und Azetylcholin verhielten. Letztere Komponente scheint, wofür auch unsere eigenen Versuche sprechen, im Hornissengift in ungewöhnlich hoher Konzentration vorzuliegen. Beispielsweise entspricht die Wirksamkeit von Hornissengift am Froschherzen einem Azetylcholingehalt von ca. 3-4%, während am Froschrectus die Wirksamkeit noch etwas grösser zu sein scheint. HABERMANN fand auf fotometrischem Wege ca. 8% sich wie Azetylcholin verhaltende Substanz. Aus unseren eigenen Versuchen kann allerdings nur auf einen cholinergischen Faktor geschlossen werden, der auf Herz und Skelettmuskulatur wie Azetylcholin wirkt und am Herzen gut auswaschbar und durch Atropin gut hemmbar ist. Einen eingehenden pharmakologischen Beweis für die Identität des Faktors mit Azetylcholin konnte inzwischen

ALBL am Mäuse- und Meerschweinchendünndarm erbringen. Das Vorliegen von Histamin neben Azetylcholin liess sich pharmakologisch am Blutdruck (HABERMANN) und am Meerschweinchendarm (ALBL) bestätigen. An Fermenten konnten von HABERMANN in unserem Giftpräparat bisher Phospholipase A und B nachgewiesen werden.

Wespengift wurde in den letzten Jahren am hiesigen Institut von PLEINES, WAGNER, RIEMERS, SCHMITT, KLEINER, PAUTZ und SATTES und ausserdem von englichen Autoren (JAQUES und SCHACHTER, sowie SCHACHTER und THAIN) eingehend bearbeitet. Aus den Würzburger Dissertationen geht hervor, dass Wespengift eine direkt-hämolytische und eine darmwirksame Komponente besitzt; eine Phospholipase A war ebenso wie eine Phospholipase B schon länger bekannt (BELFANTI). Auf den Gehalt an Phospholipase dürfte die von SATTES beschriebene Dehydrasenhemmung zurückzuführen sein; Versuche von NEUMANN und HABERMANN haben ja gezeigt, dass Phospholipase-Aktivität und Dehydrasen-Inaktivierung durch Bienengift einander parallel verlaufen.

Die englichen Autoren fanden im Wespengift mindestens drei aktive Prinzipien, nämlich Histamin, 5-Hydroxytryptamin und eine polypeptidartige "slow reacting substance", welche sie als Kinin bezeichneten (SCHACHTER und THAIN); sie dürfte der Fraktion I von Bienengift nahestehen. Wir versuchten, die eiweissartigen Komponenten von Wespengift durch Pikrinsäurefällung anzureichern, gewannen dabei aber nur 5% der eingewogenen Giftmenge wieder. Daraus muss der Schluss gezogen werden, dass Wespengift zum grössten Teil aus niedermolekularen Substanzen besteht. Ähnliche Verhältnisse sind nach der Färbbarkeit mit Amidoschwarz auch beim Hornissengift zu erwarten (HABERMANN).

Die direkt-hämolytische Wirkung lässt sich ebenso wie Phospholipase A und B durch Pikrinsäurefällung stark anreichern, ist also mit den Eiweisskomponenten in irgend einer Weise verknüpft. Auf den geringen Gehalt an mit Pikrinsäure fällbarer Substanz ist wohl auch die im

Vergleich zu Bienengift sehr geringe Aktivität von Wespengift am quergestreiften Muskel (Herz, Rectus) zurückzuführen. Das für die muskulären Effekte von Hornissengift entscheidende Azetylcholin konnte von uns im Wespengift nicht nachgewiesen werden; im Extrakt aus den Stechapparaten könnte sein Gehalt höchstens 1 γ pro Gramm betragen.

Bienengift unterscheidet sich nach zum Teil unveröffentlichten Versuchen von NEUMANN und HABERMANN wesentlich von Wespen- und Hornissengift. So enthält Bienengift kein Azetylcholin und, wie auch SCHACHTER und THAIN fanden, kein 5-Hydroxytryptamin, wohl dagegen Histamin. Die eiweissartigen Anteile von Bienengift stehen, wie die gute Fällbarkeit mit Pikrinsäure zeigt, wirkungs- und mengenmässig im Vordergrund. Bei unseren eigenen Versuchen sollten ältere Ergebnisse (DAUSTER, RIEMERS) am Froschherzen nachgeprüft werden. Zu diesem Zweck verglichen wir getrocknetes, natives Bienengift mit einem durch Pikrinsäurefällung gewonnenen gereinigten Präparat und einer auf chromatografischem Wege (F.G. FISCHER und W.P. NEUMANN) hergestellten sogenannten Fraktion I. Wir fanden alle drei Präparate qualitativ und quantitativ praktisch gleich wirksam.
Da Fraktion I weder die im Bienen-Nativgift in hoher Konzentration vorhandene Hyaluronidase noch die im Bienen-Nativgift und Bienen-Pikratgift in hoher Konzentration vorliegende Phospholipase A enthält, kann angenommen werden, dass die Fermente keine nennenswerte Rolle bei der Herzwirksamkeit von Bienengift spielen. Dass prinzipiell Fraktion I am Herzen wirkt, während Fraktion II in gleicher Konzentration keinen Effekt ausübt, geht bereits aus einer Arbeit von NEUMANN und HABERMANN hervor.
Tachyphylaxie wurde am Froschherzen im Gegensatz zu den Versuchen am Meerschweinchendarm (ALBL) und Froschmuskel (HOFMANN) nicht beobachtet.

D. Zusammenfassung

1. Es wird eine Methode zur Gewinnung des Giftsekretes von Wespen und Hornissen angegeben.

2. Hornissengift enthält einen direkt-hämolysierenden, relativ thermolabilen Faktor, hämolysiert aber wesentlich schwächer als Wespen- oder Bienen-Pikratgift. Es reizt das Kaninchenauge; am isolierten Froschherzen und am Froschrectus ist eine cholinergische, durch Atropin hemmbare Substanz nachweisbar. 1 mg Hornissengift entspricht am Froschherzen der Wirksamkeit von 30 - 40 γ Azetylcholin.

3. Wespengift enthält ebenfalls einen direkt-hämolysierenden, durch Pikrinsäurefällung konzentrierbaren Faktor. Dieser ist im getrockneten Giftsekrekt besser nachweisbar als bei Extraktion von Stechapparaten. Am Herzen führt getrocknetes Wespen-Tropfengift zur Vergrösserung der Amplitude, während Gift aus Stechapparaten dieselbe erniedrigt. Das benutzte Wespen-Tropfengift gab stark positive Zuckerreaktionen.

4. Getrocknetes Bienen-Nativ- und -Pikratgift sowie deren Fraktion I führen am isolierten Froschherzen in gleicher Weise zur Kontraktur. Tachyphylaxie war nicht eindeutig nachweisbar.

Herrn Prof. Dr. Dr. W. Neumann bin ich sehr zu Dank verpflichtet für sein Entgegenkommen bei der Überlassung des Themas und seine Unterstützung zur Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. E. Habermann sage ich herzlichen Dank für die Einweisung in das Arbeitsgebiet und seine hilfreichen Anregungen.

Herrn F. Köhler danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Abnahme der Hornissennester.

E. Literatur

Amend, G.	Inaug. Diss. Würzburg 1954
Andrysek, K.	Inaug. Diss. Würzburg 1952
Belfanti, S.	Index Medicus 6, 629,(1926)
Beraldo, W.T.	Amer.J.Physiol. 163, 283,(1950) ++)
Dauster, D.	Inaug. Diss. Würzburg 1950
Euler, v. U.S.	Journ. Physiol. 72, 74,(1931) ++)
Fischer,F.G.u. Neumann,W.P.	Biochem.Z. 324, 447,(1953)
Flury, F.	Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol.85,319,(1920)
Forster, K.A.	Die Pharmazie, 4, 499,(1949)
Führer, H.	Nachweis u. Bestimm. von Giften auf biologischem Wege S.123, 1911
Gaddum, J.H.	Brit. J. Pharmacol. 8, 321,(1953) ++)
Habermann, E.	Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol.218,108,(1953)
Hofmann, H.Th.	Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol.216,201,(1952)
Jaques,R. u.Schachter,M.	Brit. J. Pharmacol. 9, 53, (1954)
Kleiner, H.	Inaug. Diss. Würzburg 1952
Langer, J.	Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol. 38,381,(1897)
Muralt, v.A.	Prakt. Physiologie, S. 253, 1948
Neumann, W., Habermann E. und Amend G.J.	Naturwissenschaften, 39, 286 (1952)
Neumann, W., Habermann E. und Hansen, H.	Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol. 217,130,(1953
Neumann, W. u. Habermann E.	Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol. 222,367,(1954
Pautz, K.	Inaug. Diss. Würzburg 1950
Pernow, B.	Acta Physiol. Scand. 29, Suppl.105 (1951) ++
Pleines, L.	Inaug. Diss. Würzburg 1950
Riemers, U.	Inaug. Diss. Würzburg 1951
Rocha é Silva, M. Beraldo W. u.Rosenfeld, G.	Amer.J.Physiol. 156, 261, (1949) ++)
Sattes, A.	Inaug. Diss. Würzburg 1951
Schachter M.u. Thain, E.M.	Brit.J.Pharmacol. 9, 352 (1954)
Schmitt, R.	Inaug. Diss. Würzburg 1951
Sedlag, U.	Die neue Brehm Bücherei,Hautflügl. (I) 51
Then, S.M.	Inaug. Diss. Würzburg 1951
Tillmans, J. u.Philippi, K.	Biochem.Z. 215, 36,(1929)
Wagner, H.	Inaug. Diss. Würzburg 1950
Werle, E.	Arch.int.pharmacodyn. 92, 427,(1953)
Wolf, M.	Inaug. Diss. Würzburg 1950
	Unveröffentlichte Versuche aus dem:
Albl, F.	Pharmakol.Institut der Univers. Würzburg
Köhler, F.	Institut f. angewandte Zoologie d.Univ.Wbg.
Habermann, E.	Pharmakol.Institut der Univers. Würzburg

++) zit. bei Schachter und Thain.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 7. November 1923 als Sohn des Zahnarztes Dr. Fritz Abrahams und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Brinkmann in Hagen-Boele geboren.

Nach 4 Schuljahren an der kath. Volksschule in Hagen-Boele besuchte ich 8 Jahre die Städt. Fichte-Oberschule in Hagen. Auf Grund der im März 1942 abgelegten schriftlichen Reifeprüfung wurde mir die Reife zuerkannt.

Nach 3 1/2 Jahren Dienstzeit bei der Luftwaffe kam ich im Juni 1945 nach Hause zurück und erlernte die Zahntechnik.

Im Herbst 1947 begann ich in Würzburg das Studium der Zahnheilkunde; das ich nach dem 1950 bestandenen Physikum mit dem Staatsexamen im Februar 1952 abschloss. Seit März 1952 war ich in 4 Praxen als Assistent und Vertreter tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und ausser der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Günther Abrahams

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG ROLOFFSTEINSTR. 5